

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-38

⑮ Int. Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和62年(1987)1月6日
A 61 K 45/08 ADE 7252-4C
// A 61 K 9/08
9/14 6742-4C 審査請求 未請求 発明の数 2 (全4頁)

⑬ 発明の名称 混合ビタミン凍結乾燥製剤の製法

⑯ 特 願 昭61-45708

⑰ 出 願 昭61(1986)3月3日

優先権主張 ⑱ 昭60(1985)3月12日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭60-48880

㉑ 発 明 者	塩 刈 隆	東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
㉒ 発 明 者	上 田 省 吾	東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
㉓ 発 明 者	草 井 章	東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
㉔ 発 明 者	深 見 征 治	東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
㉕ 出 願 人	三 共 株 式 会 社	東京都中央区日本橋本町3丁目1番地の6
㉖ 代 理 人	弁 理 士 梶 出 庄 治	

明 細 書

1. 発明の名称

混合ビタミン凍結乾燥製剤の製法

2. 特許請求の範囲

1. 水素添加硬化ヒマシ油系界面活性剤を配合することを特徴とする賦形剤を配合しない混合ビタミン凍結乾燥製剤の製法。
2. 水素添加硬化ヒマシ油系界面活性剤ならびにポリオキシプロピレン縮合型非イオン界面活性剤および/またはリン脂質を配合し、他方で賦形剤を配合しない混合ビタミン凍結乾燥製剤の製法。

3. 発明の詳細な説明

〔発明の目的〕

複数のビタミン類を同時に投与することは、栄養補給または医療効果の観点から有用である。

しかしながら、水溶性、脂溶性の各種ビタミン類を数多く配合した混合ビタミン製剤を、アヤストランその他の賦形剤を用いて調製した場合、高温で経時すると性状劣化が観察されると

ともにラットを使用した動物実験において脾臓肥大等の副作用も観察された。この原因はアヤストランその他の賦形剤がある種のビタミン類と相互作用を起し何らかのコンプレックスが形成されたことによるものではないかと推察される。

そこで、本発明者らはこれらの欠点を改良すべく鋭意研究した結果、同一容器中で賦形剤を使用しない混合ビタミン凍結乾燥製剤の製法を見出し本発明を完成した。

〔発明の構成〕

本発明は水素添加硬化ヒマシ油系界面活性剤を配合し、他方で賦形剤を配合しない混合ビタミン凍結乾燥製剤の製法に関する。

更に、本発明は水素添加硬化ヒマシ油系界面活性剤ならびにポリオキシプロピレン縮合型非イオン界面活性剤および/またはリン脂質を配合し、他方で賦形剤を配合しない混合ビタミン凍結乾燥製剤の製法に関する。

本発明によつて得られた混合ビタミン凍結乾

燥製剤は高温経時においても溶状劣化が見られず、また脾臓肥大等の副作用も観察されなかつた。

特に、水素添加硬化ヒマシ油系界面活性剤、ポリオキシプロピレン縮合型非イオン界面活性剤およびリン脂質の三者を配合すると、水素添加硬化ヒマシ油系界面活性剤単独または水素添加硬化ヒマシ油系界面活性剤とポリオキシプロピレン縮合型非イオン界面活性剤またはリン脂質の二者配合に比べて、溶状劣化について著しい改良をもたらした。

本発明において使用される水素添加硬化ヒマシ油系界面活性剤としては例えば HC050、HC060、HC0100（商品名、日光ケミカルズ株式会社）等を挙げることができる。ポリオキシプロピレン縮合型非イオン界面活性剤としては例えばブルニック P-68、同 P-88（商品名、旭電化工業株式会社）等を挙げることができる。リン脂質としては例えば卵黄レシチン、大豆レシチン、レシチンの主成分であるジパルミトイルフォス

ファチジルコリン（DPFC）、ジステアロイルフォスファチジルコリン（DSPC）、ジパルミトイルフォスファチジルエタノールアミン（DPPE）、ジパルミトイルフォスファチジルイノシトール（DPFI）、レシチンの水解物であるリゾレシチン、不飽和部をヒドロキシル化した水酸化レシチン、スフィンゴミエリン等を挙げることができる。

本発明の混合ビタミン凍結乾燥製剤は、例えば次のような方法で得られる。即ち、脂溶性ビタミン類（例えばビタミン A、D₃、E、K₂ 等）は約 2～10 倍量（w/w）の水素添加硬化ヒマシ油系界面活性剤で可溶化する。次いで必要に応じて、水素添加硬化ヒマシ油系界面活性剤に対して 5～40 w/w %、好適には 10～25 w/w % のポリオキシプロピレン縮合型非イオン界面活性剤および/または 1～60 w/w %、好適には 2～30 w/w % のリン脂質で可溶化する。他方、水溶性ビタミン類（例えばビタミン B₁、B₂、B₆、B₁₂、ニコチン酸アミド、葉酸、パントノ

ール、ビタミン C、B 等）は水に溶解し、塩基を加えて pH 5～6 に調整する。使用される塩基としては例えば炭酸水素ナトリウムが好ましい。このようにして得られた両液を混合し、主薬濃度が 1～10 % になるように注射用蒸留水を加えて全量を調整した後、バイアルに小分けし、凍結乾燥に付すことによつて得られる。

このようにして得られた凍結乾燥製剤は、通常は注射用蒸留水や各種糖液（生理食塩水、ブドウ糖液、高カロリー輸液等）を加えて溶解し、注射剤とすることによつて使用される。

〔発明の効果〕

次に実施例、比較例、対照例および試験例をあげて本発明を更に詳細に説明する。

実施例 1.

表 1 のビタミン類のうち、脂溶性ビタミン類を HC060 の 100 mg を用い水に可溶化した。一方、水溶性ビタミン類を水に溶解し、炭酸水素ナトリウムを加えて pH 5～6 に調整した。両液を混合し、次いで注射用蒸留水を加えて全量を

5 ml とした。次いで、得られた溶液をバイアルに充填した後、凍結乾燥に付すと所望の凍結乾燥品が得られた。

表 1

ビ タ ミ ン 類	配合量
ビタミン B ₁ （塩酸チアミン）	15.0mg
ビタミン B ₂ （硝酸リボフラビンナトリウム）	5.0mg
ビタミン B ₆ （塩酸ピリドキシン）	7.5mg
ビタミン B ₁₂ （シアノコバラミン）	0.5mg
ニコチン酸アミド	60.0mg
パントノール	5.0mg
葉酸（プロピルモノグルタミン酸）	0.4mg
ビタミン C（アスコルビン酸）	200.0mg
ビタミン H（ビオチン）	0.2mg
ビタミン A（パルミチン酸レチノール）	5000 I.U.
ビタミン D ₃ （コレカルシフェロール）	400 I.U.
ビタミン E（酢酸トコフェロール）	5.0mg
ビタミン K ₂ （メナテトレノン）	4.0mg

実施例 2

実施例 1 において、HC060 を 100 ㏎の代りに HC050 を 70 ㏎およびアルロニック F-68 を 20 ㏎用い、他は実施例 1 と同様に実施すると所望の凍結乾燥品が得られた。

実施例 3

実施例 1 において、HC060 を 100 ㏎の代りに HC0100 を 80 ㏎用い、他は実施例 1 と同様に実施すると所望の凍結乾燥品が得られた。

実施例 4

実施例 1 において、HC060 を 100 ㏎の代りに HC060 を 80 ㏎およびアルロニック F-68 を 20 ㏎用い、他は実施例 1 と同様に実施すると所望の凍結乾燥品が得られた。

実施例 5

実施例 1 において、HC060 を 100 ㏎の代りに HC060 を 100 ㏎および卵黄レシテン (キュービー PL-100) 10 ㏎を用い、他は実施例 1 と同様に実施すると所望の凍結乾燥品が得られた。

実施例 6

実施例 1 において、HC060 を 100 ㏎の代りに HC060 を 80 ㏎、アルロニック F-68 を 20 ㏎および卵黄レシテン (キュービー PL-100) 10 ㏎用い、他は実施例 1 と同様に実施すると所望の凍結乾燥品が得られた。

実施例 7 ~ 17

実施例 6 と同様に実施して、所望の凍結乾燥品が得られた。

表 2

実施例 番号	水素添加硬化ヒ マシ油系界面活 性剤	ポリオキシプロピレ ン縮合型非イオン 界面活性剤	リン 脂 質
7	HC050	80㏎	アルロニック F-68 20㏎
8	HC0100	80㏎	アルロニック F-68 20㏎
9	HC060	80㏎	アルロニック F-68 20㏎
10	"	"	"
11	"	"	"
12	"	"	"
13	"	"	"
14	"	"	"
15	"	"	"
16	"	"	"
17	"	"	"

比較例 1

表 1 のビタミン類のうち、脂溶性ビタミン類を Tween 80 (商品名、花王アトラスパウダー粉社製) 60~120 ㏎を用い水に可溶化した。次いで、以下、実施例 1 と同様に実施して凍結乾燥に付したところ、アメ状になり凍結乾燥品は得られなかった。

対照例 1

表 1 のビタミン類のうち、脂溶性ビタミン類を HC060 の 100 ㏎を用い水に可溶化した。一方、水溶性ビタミン類を水に溶解し、炭酸水素ナトリウムを加えて pH 5~6 に調整した。両液を混合し、次いでデキストラン 40 (日局、名糖製薬社製) 400 ㏎を添加し溶解した後、注射用蒸留水を加えて全量を 5 ㏎とした。次いで、得られた溶液をバイアルに充填した後、凍結乾燥に付すと所望の凍結乾燥品が得られた。

試験例 1

実施例 1 乃至 3, 6 および対照例 1 で得られた凍結乾燥品を各々注射用蒸留水 5 ㏎に溶解し

た。これらの注射液をフイツンヤー系ラット（雄、各4匹、7～8週齢、実験開始時の平均体重＝ 176.5 ± 2.5 g）に1日あたり体重1kgにつき20mlを1週間連続的に静脈内投与した後、脾臓を摘出し、重量を測定した。

結果を表3に示す。

表3から明らかな如く、賦形剤を添加した場合は、添加しない場合に比べて脾臓重量が約2倍に増加していた。

表 3

投与処方	脾臓重量 (平均値)
実施例 1	0.51 ± 0.01 g
2	0.49 ± 0.01
3	0.52 ± 0.01
6	0.50 ± 0.01
対照例 1	0.95 ± 0.01

試験例 2

実施例1、4乃至17および対照例1で得ら

表 4

	50℃保存期間		
	0週	4週	8週
実施例 1	±	±～+	＋～計
4	／	／	／
5	／	／	／
6	－～±	－～±	－～±
7	／	／	／
8	／	／	／
9	／	／	／
10	／	／	／
11	／	／	／
12	／	／	／
13	／	／	／
14	／	／	／
15	／	／	／
16	／	／	／
17	／	／	／
対照例 1	+	計	計

れた凍結乾燥品を50℃で8週間保存し、4週間および8週間の時点で各々注射用蒸留水10mlに溶解した。これらの注射液を清浄な試験管に移し、100Wの白色光源下で約5,000ルクスの位置においた。白色および黒色の背景を用いて、熟練者が肉眼により溶状について観察し、製造直後の溶状と比較した。

結果を表4に示す。

表4から明らかな如く、賦形剤を添加した場合は、添加しない場合に比べて溶状劣化が認められた。

また、賦形剤を添加しない場合において、三者配合は単独または二者配合に比べて溶状劣化が小さかった。



－：異物を認めない

±：微少な異物とおぼしき少数の浮遊物をかすかに認める

＋：微少な異物をかすかに認める

計：容易に異物を認める

特許出願人 三井株式会社

代理人 弁理士 櫻出庄治